



Gravid og hvad så?

Mikkelsen, A. B.; Schaumburg, I.; Ladefoged, Ole

Published in:
Dansk Kemi

Publication date:
2003

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Mikkelsen, A. B., Schaumburg, I., & Ladefoged, O. (2003). Gravid og hvad så? *Dansk Kemi*, 84(1).

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

De to følgende artikler beskriver begge arbejde med kemiske stoffer og graviditet

Gravid og hvad så?

Et spørgsmål de mange brugere af kemiske produkter i industrien, kemikere og laboranter stilles over for, når de bliver gravide. Kan udsættelse for kemiske stoffer i arbejdsmiljøet medføre skader på det kommende barn? Her gives et bud på, hvordan spørgsmålet kan håndteres. De samfundsmæssige rammer og den grundlæggende biologi og toksikologi beskrives

Af Anders Bjerre Mikkelsen og Inger Schaumburg, Arbejds- og miljømedicinsk afd., Skive Sygehus og Ole Ladefoged, Institut for Fødevarer sikkerhed og Ernæring, Fødevaredirektoratet

Hvis man skulle gøre status over spørgsmålet »gravides arbejde med kemiske stoffer«, vil ordet »usikkerhed« nok karakterisere situationen bedst. Usikkerheden eksisterer på alle niveauer angående krav, metoder og praktisk håndtering. I dag er der imidlertid både lovgivning, forskningsresultater og metodik til rådighed. Tilsammen giver de mulighed for at håndtere problemstillingen, som sikkert i stigende grad vil involvere bedriftssundhedstjenesten (BST).

Forfatterne håber, at de to artikler kan bidrage til at skabe en større metodemæssig samklang mellem BST, de arbejdsmedicinske afdelinger (AMA) og miljø- og fødevarermyndigheder. Vi imødeser derfor gerne kommentarer og kritik fra læserne.

Samfundsmæssige rammer

Det er vigtigt ikke kun at se spørgsmålet fra en kemisk-biologisk, men også fra en samfundsmæssig synsvinkel. Den første lov, der omhandler graviditet i forbindelse med arbejdsmarkedsforhold, var tyendeloven af 1854. Formålet var at beskytte arbejdsgiveren, som fik ret til uden varsel at fyre en ansat ved konstateret graviditet. Den efterfølgende politiske udvikling ændrede gradvis fokus til at beskytte den gravide og den kommende samfundsborger ved at indføre barselsorlov og

ved at udbygge en støtte fra læge og jordemoder. Fra 1981 har en lov [1] sikret den gravide dagpenge både under barselsorlov og i det tilfælde, hvor den gravide må gå hjemme, fordi

Boks 1. Formål med en gravidpolitik

- at skabe gode arbejdsforhold for gravide
- at tilpasse arbejde til graviditet
- nedsætte fravær
 - udskyde tidspunkt for fravær
 - give mulighed for deltidsbeskæftigelse og derigennem
- fastholde kvinderne i arbejde

arbejdsmiljøet medfører risiko for fosteret. En bekendtgørelse fra Arbejdstilsynet [2] gør det i 1994 helt klart, at det er arbejdsgiveren, der har pligt til at undersøge, om arbejdspladsen er sikker for den gravide. Er dette ikke tilfældet, må han forbedre arbejdsmiljøet eller flytte hende til andet risikofrit arbejde. Kan det heller ikke lade sig gøre, må han hjemsende hende. Hun må ifølge ligestillingsloven ikke fyres pga. graviditeten [3]. Med baggrund i en EU-dom er det ved at slå igenem, at den gravide skal have fuld løn, hvis arbejdsgiveren må hjemsende hende pga. arbejdsmiljøet [4]. Det gælder frem til barselsorloven, eller til arbejdsmiljøproblemerne er løst [5].

Gravide, arbejder de?

Svangrejournalen følger op på arbejdsmiljøet, idet egen læge skal angive, om der er problemer i arbejdsmiljøet, og om andre, f.eks. AMA, skal inddrages. 35-40% af de gravide sygemeldes/ fraværmeldes af læge før barselsorloven begynder. Kun i få procent af tilfældene angives arbejdsmiljøet som årsag eller medvirkende årsag. Adspurgte direkte i en undersøgelse mener lægerne, at arbejdet for industriarbejdere er medvirkende årsag i 50% af tilfældene. Det samme mener 77% af de gravide [6].

Gravidpolitik

Arbejdstilsynets »Sunde-børn kampagne« 1993-95 betød, at spørgsmålet om gravides arbejde blev bredt erkendt som et

Ufrivillig abort	10 - 15 %
Fosterdød/dødfødsel	4 - 5 %
For tidlig fødsel	6 - 7 %
Væksthæmning (for lav fødselsvægt)	5 - 6 %
Medfødte misdannelser	2 - 3 %
Spædbarnsdød	0.7 - 0.8 %
Forstyrrelser i barnets udvikling efter fødsel	?

Tabel 1. Unormale svangerskabsforløb i den danske befolkning.

AKUT, SUBKRONISK OG KRONISK TOKSICITETSTEST	bestemmer kemikaliets effekt på helbred og dødelighed
REPRODUKTIONS-TOKSICITETSTEST	bestemmer kemikaliets effekt på frugtbarhed
UDVIKLINGSTOKSICITETS-TEST	bestemmer kemikaliets kapacitet til at frembringe fosterskader
HYPERSENSITIVITETS-TEST	bestemmer kemikaliets kapacitet til at give allergiske reaktioner
ADFÆRDSTEST	undersøger effekten af kemikali-et på indlæringssevne
GENERATIONSSSTUDIER 1-3 GENERATIONER	undersøger tilvækst, udvikling, levedygtighed, organpåvirkninger mv.

Tabel 2. Nogle standard in-vivo tests på dyr.

arbejds miljøspørgsmål. Den almindelige viden om emnet har været beskeden, og da sagerne som regel har mange medspillere og desuden let sætter følelserne i bevægelse, har håndteringen af spørgsmålet på virksomhederne undertiden været mindre god. Her er en gravidpolitik stærkt at anbefale frem for løbende improvisation. Boks 1 ridser formålet med en gravidpolitik op. Boks 2 beskriver, hvordan den kan etableres. Virksomhedens forskellige job gennemgås og risikovurderes af sikkerhedsorganisationen i samarbejde med BST og evt. AMA. Forbedringer udføres, og en inddeling i gravid-egnede og -ikke-egnede job foretages. Det er vigtigt at informere alle involverede under og efter forløbet.

Flyttes til uproblematisk arbejdsplads

En kvinde, der bliver gravid, ved herefter, om hun arbejder i en problemzone, og kan i givet fald straks flyttes til en uproblematisk arbejdsplads. Modellen er mest egnet til produktion og rutinelaboratorier. For et laboratorium med forskning eller projektorienteret arbejde bliver en gravidpolitik snarere en hensigtserklæring om at beskytte den kommende generation, nogle generelle krav og en plan for de konkrete undersøgelser, der skal foretages. Det er vigtigt at angive, hvem der fra ledelsesside er ansvarlig. AMA i Skive har i flere tilfælde medvirket ved etablering af gravidpolitik på virksomheder og har gode erfaringer med effekten. I boks 3 ses, hvordan Oticon,

KVALITATIVE PROBLEMER:
<ul style="list-style-type: none"> - forskel i metaboliseringsmønster - forskel i målorgan - forskel i anatomisk opbygning - forskel i basalstofskifte
KVANTITATIVT PROBLEM:
- dosis af teststof til dyr er normalt mange gange større end menneskers indtagelse (pr. kg legemsvægt)

Tabel 3. Ekstrapolation fra dyr til menneske.

der laver høreapparater, har formuleret sig over for de ansatte i produktionen i Thisted.

Kemikalierne og deres indgangsveje

I vore omgivelser findes et stort antal industrielt fremstillede kemiske stoffer. Der findes mange veje, der kan føre dem ind i organismen: Gennem indånding af luften i arbejdsmiljøet eller det omgivende miljø, gennem indtagelse eller ved absorption gennem huden. Her fokuseres på den optagelse af kemiske stoffer, der sker i arbejdsmiljøet. Mange af arbejdsmiljøets stoffer besidder potentielt farlige egenskaber og kan medføre skader ved optagelse i organismen. Skader kan f.eks. ske på sædcelle eller ægcelle eller på embryo- og fosterstadiet.

DEHP, et antiandrogen

Hvis drægtige rotter eksempelvis udsættes for di-2-ethyl-hexylphthalat (DEHP) i ikke-toksiske mængder (for moderdyret) sker der en feminisering af afkom af hankøn, hvilket skyldes stoffets antiandrogene virkning. Effekten ses kun, hvis stoffet indgives i drægtighedsperiodens 17-19. dag, hvor det blokerer et testosteron-boost, der finder sted hos ikke eksponerede fostre af hankøn. Effekten er konstateret for phthalater, hvor kædelængden i alkohol delen er 4-6. Hos di-isononylphthalat er der f.eks. ikke fundet nogen effekt. En mere velkendt virkning, set ved en del kemikalier, er nedsæt-

Boks 2. Plan for etablering af gravidpolitik

- ledelsen beslutter, at man ønsker en gravidpolitik
- sikkerhedsorganisationen inddrages i drøftelserne
- møde om gravidpolitik: viden, lovgivning, omplacering og fravær
- arbejdsmiljøet gennemgås, risikovurdering
- løsninger søges mht. forbedring af arbejdsmiljøet og omplaceringsmuligheder
- gravidpolitikken nedskrives, ansvarlig leder udpeges

telse af hannens fertilitet grundet påvirkning af sædcellen. Under udvikling og modning af sædcellen er der identificeret i alt 19 stadier. Det giver mange muligheder for, at en skade kan opstå.

Typer af skadevirkninger på foster

Også uden kemikaliepåvirkning er der for enhver graviditet risiko for et unormalt forløb (tabel 1). En af de vægtigste skadevirkninger kemiske stoffer kan påføre fosteret under dets udvikling er misdannelser. Et velkendt eksempel på et stof, der kan fremkalde misdannelser, dvs. strukturelle ændringer, er N-2,6-dioxo-3-piperidylphthalimid bedre kendt som Thalidomid. Det blev introduceret i 50'erne som middel mod kvalme. Resultatet var en høj frekvens af knogle- og andre misdannelser. Et andet eksempel er methylkviksvølv. Stoffet fandtes i fisk fra den forurenede Minamatabugt i Japan og førte i midten af 60'erne bl.a. til fødsel af børn med misdannelser af hjernen. For de to nævnte stoffer og for nogle ganske få andre har vi sikker viden om effekt på det menneskelige foster. For det helt overvejende flertal af stoffer må vi ekstrapolere fra forsøg på dyr, især forsøg på små gnave - hvis data overhovedet findes.

Dyremodeller og testmetoder

Det giver store fordele at undersøge stoffers biologiske effekter i et eksperimentelt design med kontrol af væsentlige variable

frem for at undersøge befolkningsgrupper. I sidstnævnte tilfælde mangler oftest fyldestgørende data for eksponering. Fordelen ved dyreforsøg er især stor, når de udføres efter ensartede retningslinjer. Det foreskrives da også af mange nationale og overnationale myndigheder, når nye fødevarer-tilsætninger, kemikalier, kosmetik osv. skal på markedet. Testene sammensættes til batterier, hvor størrelsen af det batteri, der kræves gennemført, kan afhænge af, hvor store mængder af stoffet der skal produceres. For nye industri-kemikalier kræves der først testning for reproduktionseffekter, når der produceres over 10 tons/år. En oversigt over nogle typer af standard in-vivo-test ses i tabel 2. Testene viser effekter på dyrene selv og på afkom af testede dyr. Under betegnelsen: »Akut, subkronisk og kronisk toksicitet« gemmer sig bl.a. testning for effekten »død«. Resultatet udtrykkes som stoffets LD₅₀, den dosis som, indgivet på en gang, fører til, at netop halvdelen af forsøgsdyrene dør (LD = Lethal Dosis). Dosis er typisk angivet som mg/kg legemsvægt. Er effekten ikke død, angives tilsvarende TD₅₀-værdien (TD = Toxic Dosis).

Fra dyr til menneske

Små gnave og mennesker har som pattedyr mange lighedspunkter; men der er også forskelle, som er med til at skabe usikkerhed ved ekstrapolering af data fra dyr til mennesker (tabel 3). F.eks. har rotter og mus en relativt meget større

Boks 3. Oticons gravidpolitik

Det er Oticons politik ikke at udsætte gravide og dermed fosteret for unødige risici ved brug af visse stoffer - derfor: Når du får konstateret graviditet, skal du henvende dig til din sikkerhedsgruppe eller den daglige sikkerhedsleder, som vil checke din arbejdsplads.

Som gravid skal du holde dig til reglerne for gravides arbejde. De er indført for at beskytte dig og dit barn.

leveromsætning pr. kg legemsvægt end mennesker. Gnaverne kan også have andre metaboliseringsveje. Stammer den toksiske virkning ikke fra stoffet, men fra en metabolit, er det afgørende, i hvilket omfang den dannes hos forsøgsdyr og mennesker. At en metabolit er mere toksisk end stoffet selv er ret almindeligt. Således er DEHP (diester) ikke det egentlige antiandrogen. Det er den heraf dannede monoester. Der er efterhånden indhøstet stor viden om forskellene mellem gnave og mennesker, så usikkerheden ved ekstrapolation fra gnaver til menneske kan mindskes. I dyreforsøg er man af økonomiske grunde nødt til at undersøge populationer af en begrænset størrelse, f.eks. 25 dyr i hver dosisgruppe og i kontrolgruppen. For at opnå statistisk sikre resultater skal effekt kunne ses hos et vist antal dyr, hvilket implicerer relativt store doser. Vort behov er imidlertid viden om de doser, der kan medføre effekt på nogle få ud af 100.000 eller en million individer.

Dosis og respons

Sammenhængen mellem dosis og respons er fundamental i toksikologien og giver ofte hovedbrud. Ser vi på en given effekt, f.eks. en bestemt type misdannelse, er det målet for hver dosisstørrelse at kende den procentdel, der får effekten. Med denne procentdel ud af y-aksen og logaritmen til dosis ud af x-aksen fås en dosis-responskurve (figur 1, side 16).

2

FOSS

Dedicated Analytical Solutions

Flow injection analyse



FIAStar™ 5000 er et instrument til rutineanalyser af næringsstoffer samt andre parametre i vand, jord og fødevarer.

Lave detektionsgrænser og nøjagtige resultater:

- Detektionsgrænse ned til 0,1 ppb
- QC og GLP rutiner sikrer nøjagtige resultater
- Godkendte og validerede applikationer
- Måleområde fra 5 ppb

Lavere driftsomkostninger:

- Klar til analyse 10 min. efter tilslutning
- 3 parametre kan analyseres samtidigt
- Analysetid på 40-70 sekunder

Betjeningsvenligt:

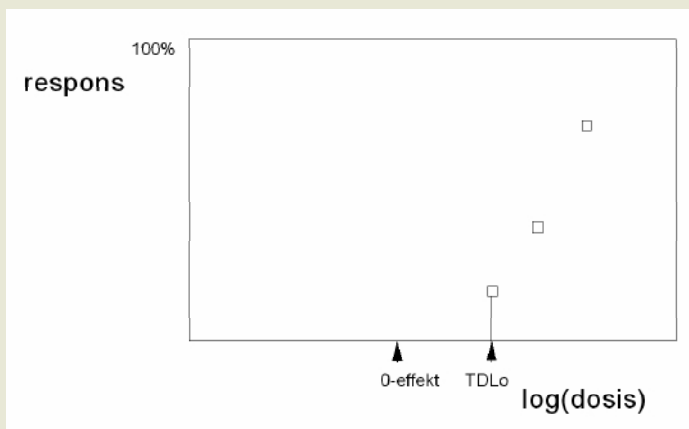
- Fleksible metodekassetter, klar til brug
- Færdige applikationer
 - kalibrer og analysér dine prøver.

Dedicated Analytical Solutions

FOSS i Skandinavien
Slangstrupvej 69
3400 Hillerød

Tel 70 20 33 80
Fax 70 20 33 81

www.foss.dk



Figur 1. Idealiseret dosis-responskurve. Procentdelen af afkommet med en bestemt type misdannelse vs. (logaritmen til) den til moderen indgivne dosis (mg/kg legemsvægt/dag).

Udseendet svarer kvalitativt til den for kemikere velkendte titrerkurve. En forskel er, at kurven efter vores nuværende viden (når vi ser på misdannelser) normalt skærer den positive del af x-aksen. Skæringspunktet definerer 0-effekt-dosis. Denne dosis har meget stor interesse, men fås ikke umiddelbart af de eksperimentelle data, og ekstrapolation kan være risikabel. Som oftest tager man derfor udgangspunkt i TDLo-værdien (Toxic Dosis Low), den laveste dosis (mg/kg legemsvægt/dag) hvor der er konstateret effekt. For stofferne bly og methyلكviksølv ser det ud til, at der ikke findes en 0-effekt-dosis for fosterskadende virkning.

Klassifikation og mærkning

Et vigtigt element i beskyttelsen mod skadelige effekter ved arbejdsmæssig udsættelse for kemikalier er mærkningsreglerne. Ideen er, at man på emballagen skal få en første advarsel om mulige skadevirkninger, f.eks. skader på fosteret. Bagved ligger et klassifikationssystem, overvejende baseret på dyrek eksperimentelle data. Boks 4 angiver kategorier og tilhørende klassifikation samt risikosætninger (R-sætninger). Klassificering og mærkning foregår i et udvalg under EU og er baseret på flertalsafgørelser. Der spiller mange modstridende interesser ind, og datagrundlaget kan være utilstrækkeligt, så afgørelser trækker ud. Fravær af relevante R-sætninger er altså ikke udtryk for, at stoffet kan anses som »sikkert« for gravide. Et andet problem er, at mærkningen ikke fortæller om, hvor lidt eller meget af stoffet, der skal til, før skader kan forventes.

Boks 4. Klassifikation og mærkning

Kategori Rep 1 og Rep 2:

For stoffer, som forringer eller anses for at forringe menneskers forplantningsevne:

T, Giftig, R 60: kan skade forplantningsevnen

For stoffer, som forårsager eller anses for at forårsage skader på afkommet:

T, Giftig, R 61: Kan skade barnet under graviditeten

Kategori Rep 3:

For stoffer, der giver anledning til betænkelighed med hensyn til menneskers forplantningsevne:

Xn, Sundhedsskadelig, R 62: Mulighed for skader på forplantningsevnen.

For stoffer, der giver anledning til betænkelighed med hensyn til skader på afkommet hos mennesker:

Xn, Sundhedsskadelig, R 63: Mulighed for skader på barnet under graviditeten.

Denne og næste artikel er udarbejdet på baggrund af forfatterens oplæg til: »Temadag om gravidvurdering ved kemisk eksponering« i Århus Kongreshus. Temadagen blev afholdt 6. maj 2002 af BST-Foreningen.

E-mail-adresser:

Anders Bjerre Mikkelsen: anders.b.m@stofanet.dk

Inger Schaumburg: ssamaisc@vibamt.dk

Ole Ladefoged: ol@fdir.dk

Referencer:

1. Vejledning nr. 185 af 18. september 1998 om syge- og barseldagpenge. Internetudgave på Justitsministeriets Lovdatabase, www.retsinfo.dk
2. Arbejdsministeriets bekendtgørelse nr. 867 af 13. oktober 1994 om arbejdets udførelse. Internetudgave på arbejdstilsynets hjemmeside, www.at.dk.
3. Bekendtgørelse nr. 553 af 02/07/2002 af lov om ligestilling af kvinder og mænd.
4. Rådets direktiv 92/85/EOEF af 19. oktober 1992 om iværksættelse af foranstaltninger til forbedring af sikkerheden og sundheden under arbejdet for arbejdstagere som er gravide, som lige har født, eller som ammer. EF-Tidende Nr L348 af 28/11/1992, s1-8.
5. Sundt arbejdsmiljø for gravide. Gravidpolitik, regler og økonomi. Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling, Viborg Amt. Skive 2001, se www.skivesygehus.dk.
6. A. Tophøj. Fraværmelding af gravide (Ph.D.-afhandling). Århus Universitet, Århus 2000.

Ph.d.-projekt

Kerne- og mitokondriegenomernes struktur hos gær

1995 blev det første genom fra en bakterie sekventeret, og i 1996 fulgte genomsekvensen fra bagegær, *Saccharomyces cerevisiae*, som den første fra en eukaryot. I de efterfølgende år er flere andre genomer blevet sekventeret og fungerer nu som redskab i forbindelse med »post-genomic« forskning. Mængden af sekvensdata danner bl.a. grundlaget for klarlæggelsen af de molekylære mekanismer, der har gjort sig gældende gennem forskellige genoms udvikling. Hermed kan gær benyttes som model til at forstå de molekylære mekanismer, som forekommer hos adskillige organismer, inklusiv mennesket.

Den eksperimentelle del af ph.d.-projektet fokuserer på kerne- og mitokondriegenomernes struktur hos gær. Det genetiske materiale fra flere gærarter, som er nært beslægtet med *S. cerevisiae*, blev delvist sekventeret, mappet til kromosomerne og analyseret vha. in silico-metoder. De forskellige gær blev sammenlignet for at undersøge genernes rækkefølge, kromoso-

mernes struktur og opbygningen af de kodende og ikke-kodende sekvenser. Fylogenetiske analyser har ført til forslag om mekanismer, der muligvis har virket gennem disse gærarters udvikling. Gærens forfader har formodentlig gennemgået en fordobling af genomet. Flere af de dupliserede gener er efterfølgende slettet, mens en del er blevet specialiseret og dermed bevaret i genomet. Kernegenomet er desuden blevet reorganiseret et antal gange, hvorved genernes rækkefølge og især kromosomernes struktur er ændret. Reorganisering af mitokondriegenomet har hyppigt ført til ændring af genernes rækkefølge. Et andet interessant aspekt er, at mængden af intergeniske sekvenser kun er øget i den linje, der fører til *S. cerevisiae*. Alle disse molekylære ændringer har sandsynligvis dannet rammen for udviklingen af unikke fermenteringsegenskaber hos de moderne *Saccharomyces* gærarter.

Rikke Breinhold Langkjær, BioCentrum, DTU

